NANO-APROS-V2.0: Defansif Yayın ve Prior Art Dokümanı

Sürüm: 2.0

Yayın Tarihi: 2026-04-14 (bu sürüm) – Orijinal konsept: 2026-04-09

Yayınlayan: Muzaffer Enes Yünlü

DOI: 10.5281/zenodo.19572973

Lisans: CC BY-NC-SA 4.0

Yasal Uyarı: Bu doküman, yayınlandığı tarih itibarıyla kamuya açık yazılı bir teknik dokümandır. Patent hukuku uyarınca ön bulgu (prior art) teşkil eder. Bu dokümanda tanımlanmayan hiçbir şey için prior art iddiasında bulunulmaz.

I. TANIM VE KAPSAM (Sınırlandırılmış)

NANO-APROS, aşağıdaki 4 bağımsız sistemin tek bir nano-ölçekli partikül içinde birleşimidir:

Bileşen Kaynak Görev

Hedefleme Matrisi APROS-V8.1 (DOI: 10.5281/zenodo.19428077) Hücre tiplerini adresleme

Mantık Devresi SYBEL-KRONOS (DOI: 10.5281/zenodo.19428077) Biyobelirteçleri okuma, karar verme

Terapötik Kargo ENESPROTEJENI V1.0 İlaç, gen tedavisi

Güvenlik Katmanı Tümü Çok katmanlı kill-switch

Bu dokümanda tanımlanmayan nanopartikül sistemleri (örneğin, farklı katman sayısı, farklı boyut aralığı, farklı malzemeler) için prior art iddiasında bulunulmaz.

II. NANOPARTİKÜL MİMARİSİ (TEK PARTİKÜL) – 7 SOMUT KATMAN

Aşağıda, tam olarak bu 7 katmandan oluşan bir nanopartikül tanımlanmıştır. Farklı sayıda katman içeren nanopartiküller bu doküman kapsamında değildir.

Katman Malzeme (örnek) Görev Somut Referans

1. Çekirdek PLGA, Lipozom, SiO_2 İlaç, mRNA, CRISPR kargosu PLGA (Sigma 739944), Lipozom (Avanti 790000), SiO_2 (Sigma 748161)

2. Mantık Devresi DNA origami + SYBEL-KRONOS Biyobelirteçleri hesapla, karar ver Rothemund, Nature 2006; DOI: 10.1038/nature04586

3. Hedefleme Antikor / peptid / aptamer Doku tanıma Ticari antikorlar (Abcam, R&D Systems)

4. Negatif Seleksiyon Anti-adresleme ligandları Sağlıklı dokuya giriş engeli Bu dokümanda Bölüm 2.2'de tanımlanmıştır

5. Sensör Katmanı pH, ROS, ATP sensörleri Biyobelirteçleri ölç Bölüm 3.1'de somut ölçüm yöntemleri

6. Kill-Switch Degron + miRNA + CRISPRi Hata durumunda imha Bölüm V'te tanımlanmıştır

7. Kaplama PEG Kan dolaşım süresini artır PEG (Sigma 202404)

Boyut: 50-200 nm (yalnızca bu aralık tanımlanmıştır; 50 nm altı veya 200 nm üstü bu kapsamda değildir)

III. SOMUT ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ (Biyobelirteçler için)

Önemli: Aşağıdaki ölçüm yöntemleri, yalnızca bu dokümanda örnek olarak verilmiştir. Uzman bir kişi, eşdeğer yöntemler kullanabilir (aşikâr varyasyon).

Biyobelirteç Somut Ölçüm Yöntemi Katalog / Referans

pH pH'a duyarlı floresan boya BCECF-AM (Thermo Fisher B1170)

ROS (H_2O_2) Amplex Red Thermo Fisher A12222

ATP Luciferin-luciferaz bazlı kit ATPlite (PerkinElmer 6016941)

IL-6 ELISA kiti R&D Systems DY206

CRP ELISA kiti R&D Systems DY1707

TGF-β ELISA kiti R&D Systems DY240

Glukoz Floresan glukoz sensörü Abbott Freestyle (sadece referans)

HBsAg ELISA kiti Bio-Rad 72552

Not: qPCR primer sekansları ve diğer moleküler biyoloji yöntemleri için standart protokoller kullanılır (Sambrook, Molecular Cloning).

IV. SOMUT ÖRNEKLER (8 ADET) – PRIOR ART'IN ÇEKİRDEĞİ

Aşağıdaki 8 örnek, bu doküman kapsamında prior art olarak tanımlanır. Bu örneklerin her bir parametresi (malzeme, ligand, sensör eşiği, ilaç, kill-switch, faz sıralaması) için aşikâr varyasyonlar da prior art kapsamındadır.

Aşikâr varyasyon nedir? (KSR v. Teleflex, 2007'ye göre)

Bu örneklerdeki bir parametrenin (örneğin, ilaç dozu, sensör eşiği, katman malzemesi) rutin optimizasyon ile değiştirilmesi, benzer işlevli bir malzeme ile ikamesi veya sayısal değerinin artırılıp azaltılması aşikâr varyasyondur ve patentlenemez.

Örnek 1 – Pankreas Kanseri

Parametre Değer

Malzeme PLGA, 120 nm

Hedefleme anti-EGFR + anti-PD-L1

Sensör pH < 6.5, ROS > 50 μM

İlaç Paclitaxel + Navitoclax

Kill-switch miR-122 (karaciğerde ölür)

Faz sıralaması F1 → F5

Ölçüm yöntemleri: pH (BCECF-AM), ROS (Amplex Red)

Örnek 2 – Alzheimer

Parametre Değer

Malzeme Lipozom, 90 nm

Hedefleme anti-amyloid-β + TfR

Sensör ATP < 1 mM, pH < 7.0

İlaç NAD+ + Urolithin A + OSKM

Kill-switch miR-124 (nöronda kalır)

Faz sıralaması F2 → F3 → F4

Ölçüm yöntemleri: ATP (ATPlite), pH (BCECF-AM)

Örnek 3 – Romatoid Artrit

Parametre Değer

Malzeme SiO_2, 150 nm

Hedefleme anti-CD20 + anti-TNFα

Sensör IL-6 > 10 pg/mL, ROS > 40 µM

İlaç Methotrexate + Dexamethasone

Kill-switch Zaman > 168 saat

Faz sıralaması F5 → F1

Ölçüm yöntemleri: IL-6 (ELISA), ROS (Amplex Red)

Örnek 4 – Hepatit B (Kronik Enfeksiyon)

Parametre Değer

Malzeme Lipid nanopartikül, 80 nm

Hedefleme anti-HBsAg

Sensör HBsAg > 100 IU/mL

İlaç Tenofovir + siRNA (HBV genleri)

Kill-switch miR-122

Faz sıralaması F1 → F5

Ölçüm yöntemi: HBsAg (ELISA)

Örnek 5 – Tip 2 Diyabet

Parametre Değer

Malzeme PLGA, 130 nm

Hedefleme anti-GLP1R

Sensör Glukoz > 200 mg/dL, ATP < 0.5 mM

İlaç Metformin + FGF21

Kill-switch p53 > λ1

Faz sıralaması F4 → F2 → F5

Ölçüm yöntemleri: Glukoz (floresan sensör), ATP (ATPlite)

Glukoz: Ticari floresan glukoz sensörü (Abbott Freestyle Libre, sadece referans; eşdeğer yöntemler kullanılabilir)"

Örnek 6 – Akut Miyokard Enfarktüsü (Kalp Krizi)

Parametre Değer

Malzeme Lipozom, 100 nm

Hedefleme anti-cardiac troponin I

Sensör pH < 6.8, ROS > 60 µM

İlaç PARP aktivatörü + NAD+

Kill-switch miR-1

Faz sıralaması F3 → F4

Ölçüm yöntemleri: pH (BCECF-AM), ROS (Amplex Red)

Örnek 7 – COVID-19

Parametre Değer

Malzeme Lipid nanopartikül, 70 nm

Hedefleme anti-ACE2 + anti-spike

Sensör IL-6 > 40 pg/mL, CRP > 50 mg/L

İlaç Remdesivir + Dexamethasone

Kill-switch Zaman > 240 saat

Faz sıralaması F1 → F5

Ölçüm yöntemleri: IL-6 (ELISA), CRP (ELISA)

Örnek 8 – Karaciğer Fibrozu

Parametre Değer

Malzeme SiO_2, 140 nm

Hedefleme anti-HSC (hepatik yıldız hücre)

Sensör TGF-β > 20 ng/mL

İlaç Navitoclax

Kill-switch miR-122

Faz sıralaması F1 → F5 → F3

Ölçüm yöntemi: TGF-β (ELISA)

V. MÜDAHALE FAZLARI (F0-F5) – SOMUT SÜRELER

Bu dokümanda tanımlanan fazlar, yalnızca yukarıdaki 8 örnekte belirtilen sıralamalar ve aşağıda belirtilen somut süreler için prior art teşkil eder. Farklı süreler veya farklı sıralamalar bu kapsamda değildir (ancak aşikâr varyasyon olarak değerlendirilebilir).

Faz Adı Görev Somut Süreler (saat) Örnek Moleküller

F0 Tanısal Haritalama Biyobelirteç okuma 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 Antikor, aptamer

F1 Hedefli İmha Hasta hücreleri öldür 24, 48, 72 Navitoclax, MMAE, p53 aktivatörü

F2 Epigenetik Reset Hücre epigenetiğini sıfırla 48, 72, 96, 120, 144, 168 OSKM, Lin28, Nanog

F3 DNA/Organel Onarımı Hasarı onar 24, 48, 72, 96, 120 NAD+, PARP aktivatörü

F4 Metabolik Enerji Metabolizmayı düzelt 24, 48, 72, 96 Metformin, Urolithin A

F5 İmmün/Doku Rejenerasyonu Bağışıklık ve doku 48, 72, 96, 120, 144, 168 IL-10, Treg

Fazlar arası zorunlu washout: 24 saat (sadece bu süre tanımlanmıştır)

Döngü sonu dinlenme: 48, 72, 96, 120, 144, 168 saat (sadece bu süreler tanımlanmıştır)

VI. KILL-SWITCH (4 SOMUT KATMAN)

Sadece aşağıdaki 4 katman tanımlanmıştır. 4'ten farklı sayıda katman (örneğin 3 katman veya 5 katman) bu doküman kapsamında değildir (ancak aşikâr varyasyon olarak değerlendirilebilir).

Mekanizma Tetikleyici Somut Referans

1 Degron Zaman > 336 saat FKBP12(F36V) + dTAG-13 (Nabet et al., Nat Chem Biol 2018)

2 Dokuya özgü miRNA Yanlış doku (miR-122, miR-1, miR-124, miR-142) miRNA veritabanı (miRBase)

3 CRISPRi İstenmeyen ekspresyon dCAS9-KRAB (Gilbert et al., Cell 2013)

4 Hücre içi sensör p53 > λ1, ROS > λ2, ATP < λ3 Bu dokümanda Bölüm III'teki ölçüm yöntemleri

Koşul: Yukarıdaki tetikleyicilerden herhangi biri TRUE ise → Partikül imha olur, apoptoz başlar.

VII. NEGATİF SELEKSİYON LİGANDLARI (ANTİ-ADRESLEME)

Aşağıdaki 8 negatif ligand, anti-adresleme konseptini somutlaştırmak için örnek olarak verilmiştir. Uzman bir kişi, aynı işlevi gören (ilgili reseptörü bloke eden/aktive eden) başka ligandları da kullanabilir (aşikâr varyasyon).

Hedef Doku (dışı) Negatif Ligand (Örnek) Moleküler Hedef Mekanizma

Karaciğer dışı GalNAc-ASGPR antagonisti ASGPR Reseptör blokajı

Kas dışı Myomaker inhibitör peptid (örnek sekans) Myomaker Füzyon engeli

Nöral dışı L1CAM bloke edici nanobody L1CAM Internalizasyon engeli

Endotel dışı Claudin-5 antagonist peptid Claudin-5 Sıkı bağlantı geçiş engeli

İmmün dışı CD47 aktive edici peptid CD47/SIRPα Fagositoz tetikleme

Tümör dışı Fosfatidilserin maskeleyici PS "Beni yeme" sinyali

Pankreas β dışı GLP-1R bloke edici peptid GLP-1R Reseptör blokajı

Kardiyomiyosit dışı Cav3 antagonisti Cav3 Kalsiyum kanalı blokajı

Not: Bu ligandların spesifik sekansları, dokümanın yayın tarihi itibarıyla literatürde mevcuttur veya uzman bir kişi tarafından tasarlanabilir.

VIII. HUKUKİ BEYAN

8.1. Prior Art Statüsü

Bu doküman, 9 Nisan 2026 (orijinal konsept) ve 14 Nisan 2026 (bu sürüm) tarihleri itibarıyla kamuya açıklanmıştır. Doküman, Bölüm IV'te somut olarak tanımlanan 8 örnek ve bunların aşikâr varyasyonları için prior art teşkil eder.

8.2. Enablement (Uygulanabilirlik)

Bu dokümanda tanımlanan her bir bileşen için:

· Ligandların gen adları veya protein isimleri verilmiştir.

· Doz aralıkları ve somut süreler verilmiştir.

· Ölçüm yöntemleri (BCECF-AM, Amplex Red, ATPlite, ELISA) somut olarak belirtilmiştir.

· Kill-switch mekanizmaları için literatür referansları verilmiştir.

Bu dokümanı okuyan bir uzman (moleküler biyolog, biyomühendis, nanoteknoloji uzmanı), bu 8 örneği laboratuvarda uygulayabilir.

8.3. Aşikâr Varyasyon (Obviousness) – KSR v. Teleflex (2007)

Bu dokümanda tanımlanan herhangi bir parametrenin (malzeme, ligand, sensör eşiği, ilaç, kill-switch katmanı, süre, sıralama):

· Sayısal değeri değiştirilerek,

· Benzer işlevli bir malzeme ile ikame edilerek,

· Rutin optimizasyon (doz-cevap, süre optimizasyonu) ile elde edilerek,

oluşturulan her sistem, aşikâr varyasyon kabul edilir ve patentlenemez.

8.4. Bu Dokümanda Tanımlanmayanlar

Aşağıdakiler bu dokümanda tanımlanmamıştır ve prior art iddiası kapsamında değildir:

· Yukarıdaki 8 örnek dışındaki hastalıklar

· Yukarıdaki 8 örnek dışındaki nanopartikül konfigürasyonları (farklı katman sayısı, farklı boyut, farklı malzeme)

· 256 biyobelirteç (liste verilmemiştir)

· Yukarıda Bölüm III'te belirtilmeyen ölçüm yöntemleri

· Farklı faz sıralamaları (120 permütasyonun tamamı değil, sadece örneklerde geçenler)

· Herhangi bir hastalığın tedavisine yönelik etkinlik iddiası (bu dokümanda "APROS kanseri tedavi eder" gibi bir iddia yoktur; sadece "şu şekilde yapılır" vardır)

IX. SONUÇ

NANO-APROS-V2.0, aşağıdaki somut teknik özellikleri tanımlayan bir defansif yayındır:

Özellik Somut Sayı / İçerik

Somut örnek 8 (pankreas kanseri, Alzheimer, romatoid artrit, hepatit B, tip 2 diyabet, kalp krizi, COVID-19, karaciğer fibrozu)

Nanopartikül katmanı 7 (tam olarak tanımlanmıştır)

Müdahale fazı 6 (F0-F5), her biri için somut süreler

Kill-switch katmanı 4 (degron, miRNA, CRISPRi, sensör)

Negatif seleksiyon ligandı 8 (örnek)

Ölçüm yöntemi pH (BCECF-AM), ROS (Amplex Red), ATP (ATPlite), IL-6/CRP/TGF-β/HBsAg (ELISA)

Yayın tarihi 2026-04-09 (orijinal), 2026-04-14 (bu sürüm)

Bu dokümanda tanımlanan herhangi bir özelliği içeren patent başvuruları, bu dokümanın yayın tarihi itibarıyla prior art nedeniyle yenilik kriterini karşılamaz.

Bu dokümanda tanımlanmayan hiçbir şey için prior art iddiasında bulunulmaz.

Muzaffer Enes Yünlü – Bağımsız araştırmacı

14 Nisan 2026

DOI: 10.5281/zenodo.19572973 (güncellenecek)

İletişim: Zenodo / GitHub üzerinden

Bağımlı olduğu prior art:

· APROS-V8.1 (DOI: 10.5281/zenodo.19428077)

· APROS-V9.2

· SYBEL-KRONOS

· ENESPROTEJENI V1.0

· MEE-URT-V2